

Tuberculosis extensamente resistente a antibióticos (TB-XDR): terapias utilizadas con éxito en la clínica para curar la enfermedad

Yessica Yadira Llamas-González,* Mario Alberto Flores-Valdez*

*Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco.

Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): successful therapies used in the clinic to the disease

ABSTRACT

Mycobacterial species have practically evolved along humankind, sometimes provoking serious diseases. Among them, tuberculosis (TB), produced by M. tuberculosis-complex bacteria, is historically the single most devastating infectious agent. Like many other microorganisms, M. tuberculosis resistant to antibiotics have risen as a consequence of selective pressure for mutants able to persist despite being attacked with drugs that would otherwise eradicate them from the infected person. Given the current long-term (6-9 months) therapy with multiple antibiotics, many people abandon their treatments, therefore promoting that bacteria that were not eliminated during therapy get exposed to suboptimal antibiotic concentrations, probably leading to mutations and drug resistance. In this scenario, extremely-drug resistant (XDR) TB was recognized not more than a decade ago, prompting concerns for a more complicated drug regimen with few available molecules. In recent years, either old antibiotics have been rediscovered as good measures to control XDR-TB, or new ones have emerged as alternatives to cure patients of this type of infection. In this work we aim to provide the medical community in Mexico with information of such drug regimens that have successfully worked, in order to get their consideration for use in our country.

Key words. Tuberculosis. Antibiotic resistance. Successful treatment.

RESUMEN

Las enfermedades ocasionadas por micobacterias constituyen sin duda un capítulo importante de la patología infecciosa en la historia de la humanidad, encontrándose desde sus albores. La tuberculosis es una enfermedad infecto-contagiosa causada por bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis*. Como otros microorganismos, la base de su resistencia a antibióticos es la selección de bacterias mutantes con resistencia innata a las drogas antituberculosas existentes. Así, en virtud a este fenómeno adaptativo-evolutivo surge una subpoblación de *Mycobacterium tuberculosis* extremadamente resistentes al tratamiento antituberculoso. Los factores de riesgo más fuertemente asociados con la TB XDR son fracaso en la adherencia del régimen antituberculoso, diagnóstico inadecuado, entre otros. Reconocida hace menos de una década, llamó la atención por la complicación mayúscula de una escasa disponibilidad de fármacos capaces de eliminar este tipo de infección, situación que ha cambiado y que motiva a presentar en este trabajo cuáles han sido las alternativas exitosas para curar a pacientes de TB-XDR en diversos países del mundo. Con ello se pretende brindar a la comunidad médica de México información oportuna para atacar el problema en el país antes de que éste adquiera dimensiones que dificulten su control.

Palabras clave. Tuberculosis. Resistencia a antibióticos. Tratamiento exitoso.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecto-contagiosa causada por bacterias pertenecientes al complejo *Mycobacterium tuberculosis*. La TB es una enfermedad confinada regularmente a los pulmones y se transmite por gotas microscópicas en aerosoles, generados cuando una persona enferma habla, tose o estornuda. Actualmente se sabe que la micobacteria ha afinando sus mecanismos de supervivencia y generado diversos mecanismos de resistencia a los antibióticos. En 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó 9 millones de casos nuevos y 2 millones de defunciones mundialmente. Los cinco países con el número más alto de casos de TB MDR son China, India, la Federación Rusa, Sudáfrica e Indonesia. Con un total de 261,362 casos, China, India y la Federación Rusa concentran casi las dos terceras partes de los estimados globales de la carga por TB MDR. La OMS estima que del número de muertes totales atribuibles a la TB, los casos resistentes a antibióticos rondan 10%. Hoy en día la tuberculosis es un grave problema de salud pública mundial.

En México, en 2010, se presentaron 18,848 casos nuevos de TB en todas sus formas con una tasa de 16.8 por cada 100,000 habitantes y 15,384 de casos nuevos que corresponden a TB pulmonar. Además de lo anterior, se ha identificado una mayor asociación con diabetes mellitus, desnutrición y adicciones, principalmente el alcoholismo, lo cual ha agravado el perfil de la tuberculosis.¹

TUBERCULOSIS RESISTENTE A ANTIBIÓTICOS

La OMS estima que más de 1.3 millones de personas están afectadas por casos de TB MDR (TB MDR, por sus siglas en inglés, *multidrug resistant*) causada por *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a la isoniazida y la rifampicina, lo cual representa un reto por que comúnmente los fármacos de segunda línea utilizados son poco eficaces y muy tóxicos.^{2,3} En 2004 había aproximadamente 424,203 casos de tuberculosis MDR en el mundo, de los cuales 181,408 correspondían a casos con historia previa de tratamiento (representando poco más de 4%). En ese mismo periodo hubo 116,000 muertes por tuberculosis MDR.⁴

En 2006 la OMS definió a la TB XDR como aquel caso producido por una cepa *M. tuberculosis* con resistencia demostrada por lo menos a: isoniazida, rifampicina, fluoroquinolonas, y al menos un agente

inyectable (amikacina, capreomicina, kanamicina), que ha llevado a una situación más complicada para el tratamiento de la enfermedad, siendo menos exitoso.⁵ Esta forma de tuberculosis se asoció con una alta tasa de mortalidad, particularmente las personas que presentan una coinfección con VIH.⁶ Se estima que más de 50,000 casos de TB XDR surgen globalmente cada año como resultado de una mala adhesión al régimen terapéutico.⁷ Recientemente, en 2010, la OMS reportó al menos un caso de TB XDR en 58 países.⁸ Actualmente, se desconoce la prevalencia de casos TB XDR en gran parte del mundo.⁹

Otra preocupación internacional es el fenómeno Pre- XDR TB, que se define como aislados de cepas resistentes a isoniazida y rifampicina (TB MDR) también a una fluoroquinolona (FQ) o a un inyectable de segunda línea; pero no a ambos. Los pre- TB XDR han sido reportados en California, Filipinas y China.^{10,11}

Más recientemente, se ha descrito una nueva forma de tuberculosis denominada totalmente resistente a los medicamentos (TDR); se define como aislados de *M. tuberculosis* resistentes a todos los fármacos de primera línea y segunda línea que constituye una grave amenaza para el control mundial de la tuberculosis.¹²

Debido a la mayor accesibilidad a los medicamentos antituberculosos, y en algunas ocasiones al uso incorrecto de los tratamientos, la situación de la farmacorresistencia ha cambiado dramáticamente. La base de la resistencia de las micobacterias es la selección de mutantes con resistencia innata a los medicamentos antituberculosos existentes. La aparición de estas cepas resistentes puede deberse a tres mecanismos: conversión de cepas silvestres susceptibles durante el tratamiento (resistencia adquirida), incremento del desarrollo de la resistencia en cepas resistentes a drogas debido a una quimioterapia errática (resistencia amplificada) y transmisión de cepas mutantes a personas susceptibles, produciendo casos nuevos o recaídas de tuberculosis resistente (resistencia transmitida).¹³ Investigaciones recientes revelan que cuando se presenta una sobreexpresión de bombas de eflujo se desarrolla una resistencia a dos o más antibióticos (multidrogo-resistencia) y las terapias a infecciones XDR se convierten en una problemática.¹⁴

Algunos de los factores más importantes sobre el surgimiento de la forma de tuberculosis XDR se debe a la mala gestión de casos de tuberculosis que se trataron de manera no efectiva, y promovieron la aparición de estas cepas, las cuales, en un principio, se pensó no era posible curar. Podemos encontrar una

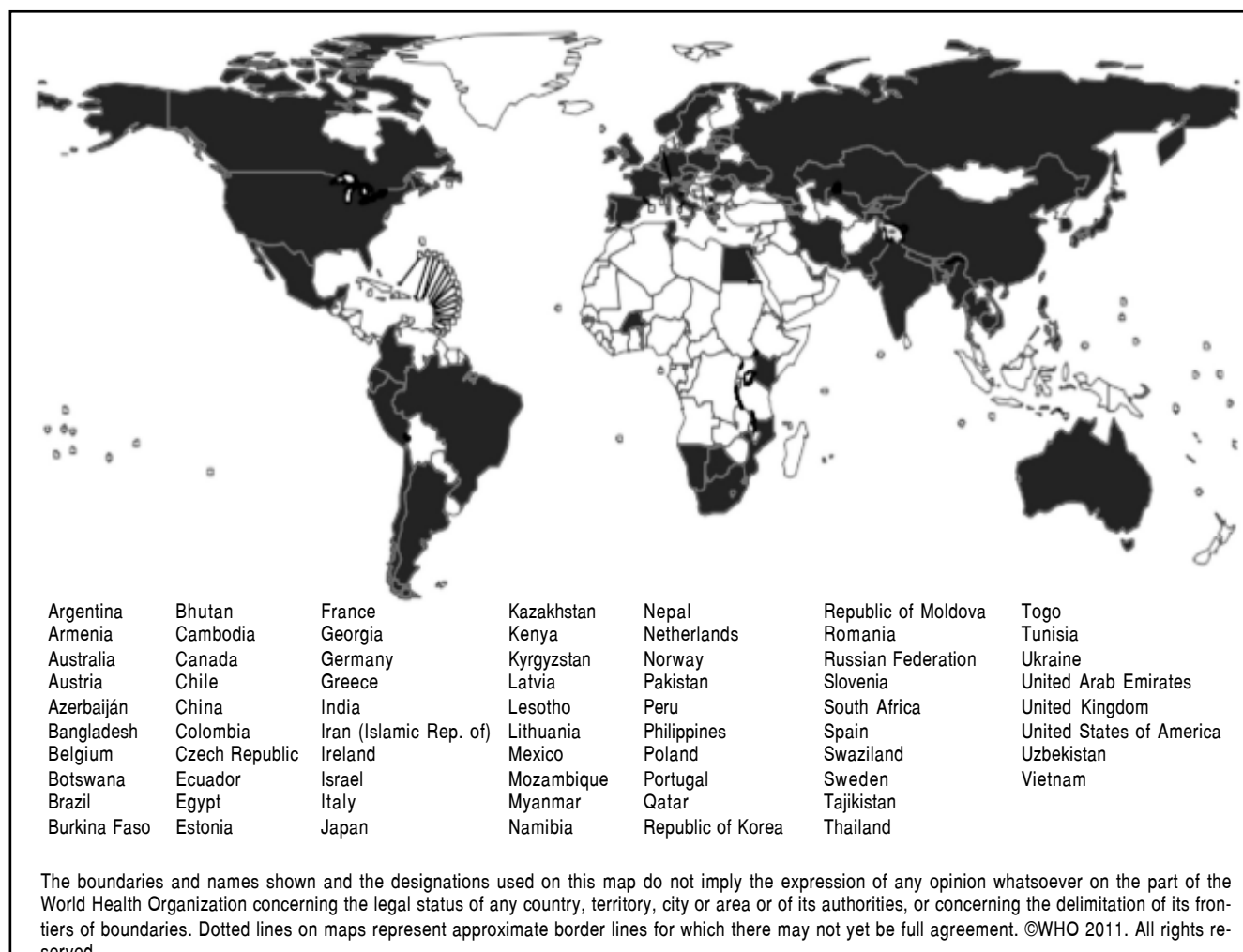


Figura 1. Países con al menos un reporte de casos TB XDR al 2010. Tomado de www.who.int/tb/challenges/mdr/drs_maps_feb2011.pdf.⁴⁴

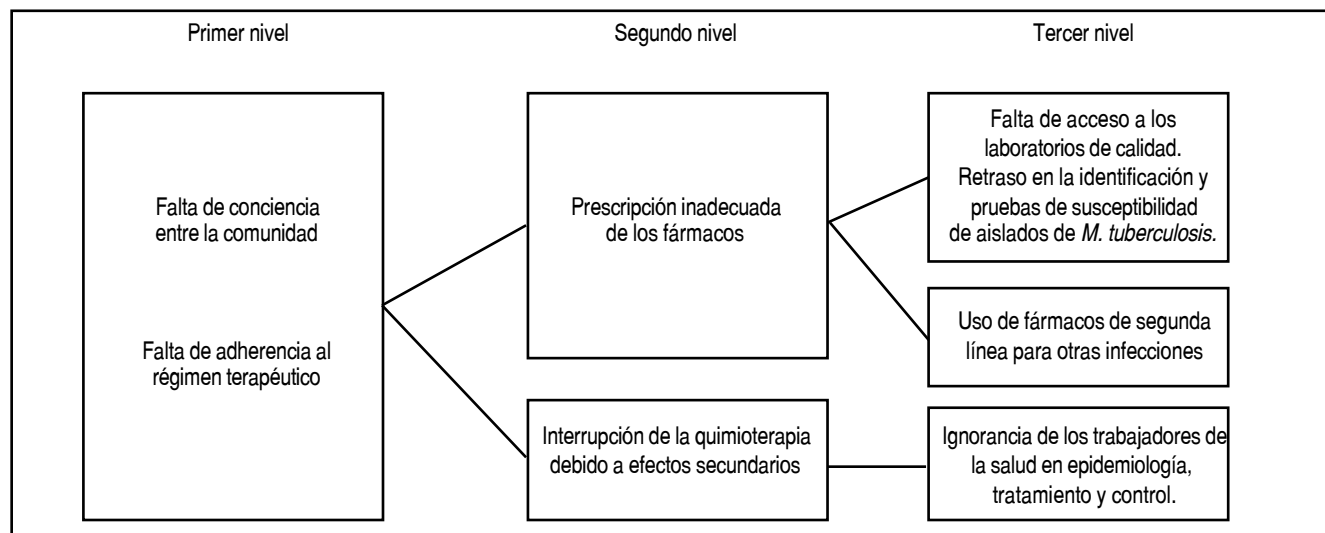


Figura 2. Factores de resistencia a la TB. Elaborada a partir de Babu, 2012.⁴⁵

descripción sobre los factores del surgimiento de resistencia a fármacos en TB esquematizado en la figura 2.

TERAPIAS ACTUALES PARA
TRATAR LA TUBERCULOSIS SUSCEPTIBLE
A ANTIBIÓTICOS Y MDR

La OMS ha recomendado un régimen de tratamiento estandarizado para casos TB MDR y XDR (Cuadro 1), la eficacia de esta estrategia ha sido confirmada por algunos reportes.¹⁵ Este régimen se encuentra en la categoría 4 y ha sido denominado como TAES-Plus, que comprende la administración de seis fármacos durante 6-9 meses en una fase intensiva (kanamicina, levofloxacina, etionamida, ciclocerina, pirazinamida y etambutol) y cuatro fármacos (levofloxacina, etionamida, ciclocerina, pirazinamida y etambutol) durante 18 meses. Si alguno de estos bactericidas no son bien tolerados se sustituye por el ácido P-aminosalicílico (PAS). Los agentes inyectables deben darse por un mínimo de seis meses y la duración del tratamiento completo es en un mínimo de 18 meses, llegando a la conversión del esputo.¹⁶

Actualmente, los fármacos que han sido clasificados por la OMS como grupo 5 incluyen a la clofazimina, linezolid, amoxicilina/clavulanato, carbapenemas, tiocetazona, claritromicina. No son recomendados para uso rutinario de un tratamiento de resistencia TB MDR por su eficacia poco clara.¹⁷

En algunas ocasiones la cirugía es necesaria para eliminar la fuente de infección en casos de TB resistente a antibióticos. La decisión de realizar la cirugía resecional debe tomarse en forma conjunta con un experto en el tratamiento de TB farmacorresistente, considerando el grado de farmacorresistencia, la enfermedad cavernosa focal y la capacidad del paciente de tolerar la cirugía. La mayoría de los pacientes

que son sometidos a cirugía resecional tienen una enfermedad cavernosa focal evidente y las opciones de tratamiento son muy limitadas. La cirugía es recomendada en caso de que el paciente continúe con cultivos positivos después de cuatro a seis meses de tratamiento y ha presentado altos niveles de farmacorresistencia.^{18,19} Después de una resección pulmonar exitosa, el paciente debe completar la totalidad del tratamiento. La cirugía no permite acortar la duración del tratamiento en ningún caso de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar (susceptible o farmacorresistente).

APARICIÓN DE LA TB XDR

En 2005, en Tugela Ferry KwaZulu-Natal, provincia de Sudáfrica, surgió un brote de tuberculosis XDR asociado con VIH. De 221 casos de tuberculosis MDR identificados durante un periodo de 14 meses en esta comunidad aislada, 53 (23%) eran también resistentes a kanamicina y ciprofloxacina. La mitad de los pacientes eran casos nuevos de TB. De los 53 casos de TB XDR todos resultaron positivos a VIH. La tasa de mortalidad entre los 53 pacientes fue impactante: 52 (98%) de los pacientes murieron unas semanas después de la recolección de esputo inicial.²⁰ Se llegó a la conclusión que la causa principal de la epidemia fue debida a la propagación nosocomial con una atención insuficiente a las medidas de control de infecciones en el pasado.^{21,22}

A principios de 2008 la tuberculosis XDR ya se había reportado en 45 países.

Entre 1993 y 2006 fueron identificados 49 casos de tuberculosis XDR en Estados Unidos, involucrando nueve de sus estados y la ciudad de Nueva York. Durante el mismo periodo, en California, de entre 425 casos de tuberculosis MDR con reporte de susceptibilidad, 19 (4.5%) fueron XDR y 77 (18%) fueron pre-XDR.^{23,24}

Cuadro 1. Clasificación de fármacos antituberculosos propuestos por la OMS.

Grupo y descripción	Fármaco
Grupo 1: agentes de primera línea orales	Isoniacida, rifampicina, etambutol, pirazinamida y rifabutina
Grupo 2: agentes inyectables	Kanamicina, amikacina, capreomicina, viomicina, estreptomina
Grupo 3: fluoroquinolonas	Moxifloxacina, levofloxacina, ofloxacina
Grupo 4: agentes de segunda línea orales y bacteriostáticos	Etionamida, protionamida, cicloserina, terizidone, ácido para-amino-salicílico (PAS).
Grupo 5: agentes con un papel no claro en el tratamiento MDR	Clofazimina, linezolid, amoxicilina clavulanato, tiocetazona, meropenem, claritromicina.

Modificado de Lineamientos para el manejo de la tuberculosis farmacorresistente 2008 de la Organización Mundial de la Salud.

MANEJO CLÍNICO DE LA TB XDR

Existen reportes de la eficacia clínica de la combinación de meropenem y ácido clavulánico más dos o tres fármacos de segunda línea en seis pacientes portadores de cepas TB XDR, obteniendo resultados alentadores de este tratamiento. Los pacientes fueron dados de alta después de tres esputos consecutivos negativos.²⁵ *In vitro*, se ha demostrado que tiene una alta actividad bactericida la combinación de meropenem y ácido clavulánico contra cepas TB XDR, matando las micobacterias en 14 días.

En un estudio realizado por Tasneen se demostró en un modelo murino de TB XDR, que la combinación de TMC-207 más pirazinamida y moxifloxacina era más efectiva que la combinación de otro régimen terapéutico (TMC-207, PA-824, moxifloxacina, rifapentina y pirazinamida).²⁶ Esto abre expectativas para realizar evaluaciones clínicas en seres humanos para verificar su efectividad en entornos controlados de inicio.

Existe evidencia *in vitro* y datos farmacológicos que sugieren que la linezolida (un antibiótico de la clase de las oxazolidinonas) es eficaz en el tratamiento de infecciones por micobacterias, incluyendo casos de TB XDR.²⁷ Se realizó un metaanálisis sobre la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la linezolida, seleccionándose 12 casos clínicos.²⁸ Basándose en la evidencia de que una dosis de 600 mg al día puede disminuir la ocurrencia de efectos adversos, sin

comprometer la eficacia según datos comunicados en un estudio realizado por el grupo de investigación de Alffenaar.²⁹ La linezolida se ha confirmado como agente activo en varios reportes, pero este medicamento se asocia con índices altos de neuropatía periférica que no siempre es completamente reversible, y con neuritis óptica que es usualmente reversible.

Por otro lado, la tioridazina se utilizó como tratamiento en 12 pacientes TB XDR en Buenos Aires, donde los pacientes presentaron cultivo de esputo y examen directo negativo; fueron tratados con un esquema donde se incluía linezolida, moxifloxacina y tioridazina; nueve pacientes cumplieron criterios de curación.³⁰ Además, en un estudio realizado en Mumbai, India, también utilizaron tioridazina para tratar casos de TB XDR, demostrándose la efectividad del fármaco contra la TB XDR *in vivo*, con toda probabilidad la tioridazina puede ser utilizada en infecciones TB TDR.³¹ Se sabe que las fenotiazinas inhiben los procesos de señalización de calcio y como consecuencia se ve afectado el proceso de la posfagocitosis.³² Se tiene evidencia documentada de que las fenotiazinas inhiben los sistemas de bombas de eflujo de las micobacterias.^{33,34} Se ha demostrado que la tioridazina inhibe la expresión de genes que codifican para las bombas de eflujo de *M. tuberculosis*.³⁵ Recientemente se ha observado que la isoniazida induce la expresión de los genes mmpL7, efpA y mmr, entre otros, en *M. tuberculosis*.³⁰

Cuadro 2. Fármacos para el tratamiento TB XDR.

Antibiótico	Blanco	Dosis	Fase de desarrollo	Referencia
Meropenem/Ac. clavulánico IV	β -lactamasa, transpeptidasa	Meropenem 2g Clavulanato 500 mg/125 mg	Fase clínica	25, 40
TMC-207	Subunidad C de la sintasa adenosin trifosfato	400 mg	Pre-clínica	40
Linezolida Oral	23S rRNA	300-600 mg	Fase clínica	41
Clofazimina Oral	Membrana	100 mg	Fase clínica	42
CPZEN45	Desconocido	XDR-MIC 9.07 μ M	Pre-clínica	38
PNU-100480	23S rRNA	600 mg	Fase clínica I	41
Disulfiram (DSF) y (DDC) dietilditiocarbamato Oral	DSF-desconocido DDC β -anhidrasa carbónica (β -CAs)	40-160 mg/kg	Pre-clínica	43

Cuadro 3. Precios promedio para antibióticos usados contra tuberculosis.

Antibiótico	Costos aproximados por tableta o ampolla (pesos mexicanos, enero 2013, genérico)
Clofazimina	\$35.00 a \$50.00
Linezolid	\$320.00 (http://compras.imss.gob.mx)
Amoxicilina/clavulanato	\$25.00
Claritromicina	\$4.00 (http://compras.imss.gob.mx)
Isoniazida-Rifampicina-Etambutol-Pirazinamida	\$3.00 (http://compras.imss.gob.mx)
Moxifloxacina	\$150.00
Levofloxacina	\$10.00
Ofloxacina	\$20.00
Etionamida	\$20.00
Cicloserina	\$60.00
Amikacina	\$50.00

En estudios clínicos se demostró que en el tratamiento con clofazimina más de 60% de los pacientes fueron curados contra TB XDR. El uso prolongado de la clofazimina tiende a concentrarse en piel, órganos y tejido adiposo; a pesar de su acumulación es bien tolerada. Trabajos recientes sugieren que la tioacetazona inhibe la ciclopropanación durante la biosíntesis de ácidos micólicos ha sido empleado en los casos difíciles de XDR. No obstante, en pacientes con VIH puede causar reacciones de hipersensibilización severa poniendo en peligro la vida.²

Aún en fase de investigación clínica I, la PNU-100480 (sulezolid) clasificada dentro de las oxazolidinonas, ha demostrado actividad bactericida para el tratamiento de las formas TB XDR en combinación con otros fármacos.³⁷ La molécula CPZEN45, descrita por primera vez en 2003, es un compuesto producido por algunas especies de *Streptomyces* que ha demostrado actividad contra TB XDR en modelo murino.³⁸

Aislados clínicos de TB M/XDR fueron evaluados *in vitro* con disulfiram (DSF) y dietilditiocarbamato (DDC) ambos exhibieron una potente actividad antituberculosa y una actividad bactericida *ex vivo* e *in vivo*. Por lo tanto, el DSF puede ser una alternativa viable para las formas más complicadas de tratar la tuberculosis.³⁹ Diversos agentes nuevos están siendo estudiados en la actualidad y prometen ser una buena alternativa para el tratamiento de la TB farmacorresistente. Se presenta un resumen de los tratamientos exitosos contra TB XDR en el cuadro 2. Una relación de costos aproximados de antibióticos, en sus formas genéricas, se muestra en el cuadro 3, el cual nos da una idea de la carga que supone a los pacientes y al Sector Salud la enfermedad en su carácter de resistente a antibióticos, cuando ésta puede ser tratada.

CONCLUSIONES

Cuando recién surgió a la luz pública la TB XDR, asociada a más de 90% de mortalidad de las personas infectadas, el panorama para los afectados con TB MDR no correctamente manejados en su terapia de antibióticos lucía muy comprometido. Desde hace pocos años, se han ganado evidencias de que no todos los pacientes con tuberculosis XDR mueren, pero la alta mortalidad está relacionada con la coinfección con VIH. Para todos los pacientes con tuberculosis XDR, el riesgo de muerte aumentaba porque las opciones de tratamiento eran sumamente limitadas y se basaban en esquemas regularmente menos efectivos, altamente tóxicos, de mayor duración y costosos. Las mutaciones que conllevan a *M. tuberculosis* farmacorresistente ocurren espontánea e independientemente. La pequeña población de mutantes resistentes inherentes son fácilmente tratados con los esquemas apropiados con más de un medicamento. El tratamiento incorrecto de la TB o el tratamiento inadvertido con un solo medicamento permiten la proliferación y consecuente importancia clínica de las poblaciones resistentes a los medicamentos.

Las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* que son resistentes a la mayoría de los medicamentos antituberculosos existentes constituyen una amenaza mundial de salud pública. Así, hay una necesidad urgente de programas y mejora de la infraestructura de laboratorios y una gran necesidad de los gobiernos para que tomen estos temas en serio, especialmente a la luz de la actual recesión económica mundial.

Todos los casos de tuberculosis, incluyendo formas XDR pueden ser tratados si los medicamentos antituberculosos disponibles se utilizan racionalmente. Hay varios factores que deben considerarse

al momento de elegir el fármaco adecuado, incluyendo: disponibilidad del fármaco, perfil de resistencia del paciente, costo del fármaco y posibilidad de efectos adversos tóxicos.

REFERENCIAS

- Programa de Acción Tuberculosis. 2001. Disponible en: http://www.salud.gob.mx/docprog/estrategia_2/tuberculosis.pdf
- Dooley KE, Obuku EA, Durakovic N, Belitsky V, Mitnick C, Nuermberger EL. World Health Organization Group V Drugs for the Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis: Unclear Efficacy or Untapped Potential? *J Infect Dis* 2012.
- Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, Gao M, et al. Delamanid for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 2151-60.
- Shah NS, Wright A, Bai GH, Barrera L, Boulahbal F, Martin-Casabona N, Drobniewski F, et al. Worldwide Emergence of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 380-7.
- Harper I. Extreme Condition, Extreme Measures? Compliance, Drug Resistance, and the Control of Tuberculosis. *Anthropol Med* 2010; 17: 201-14.
- Seddon JA, Godfrey-Faussett P, Hesselning AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Management of Children Exposed to Multidrug-Resistant Mycobacterium Tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 469-79.
- Caminero JA. Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Evidence and Controversies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 829-37.
- Jain A, Dixit P, Prasad R. Pre-Xdr & Xdr in Mdr and Ofloxacin and Kanamycin Resistance in Non-Mdr Mycobacterium tuberculosis Isolates. *Tuberculosis (Edinb)* 2012.
- World Health Organization. Report of the Meeting of the Who Global Task Force on Xdr-Tb. October 2006.
- Banerjee R, Allen J, Westenhhouse J, Oh P, Elms W, Desmond E, Nitta A, Royce S, Flood J. Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in California, 1993-2006. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 450-7.
- Grimaldo ER, Tupasi TE, Rivera AB, Quelapio MI, RC Cardano, Derilo JO, Belen VA. Increased Resistance to Ciprofloxacin and Ofloxacin in Multidrug-Resistant Mycobacterium Tuberculosis Isolates from Patients Seen at a Tertiary Hospital in the Philippines. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 546-50.
- Velayati AA, Masjedi MR, Farnia P, Tabarsi P, Ghanavi J, Zia-zarifi AH, Hoffner SE. Emergence of New Forms of Totally Drug-Resistant Tuberculosis Bacilli: Super Extensively Drug-Resistant Tuberculosis or Totally Drug-Resistant Strains in Iran. *Chest* 2009; 136: 420-5.
- Jassal M, Bishai WR. Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 19-30.
- Dartois V, Barry CE. Clinical Pharmacology and Lesion Penetrating Properties of Second- and Third-Line Antituberculous Agents Used in the Management of Multidrug-Resistant (Mdr) and Extensively-Drug Resistant (Xdr) Tuberculosis. *Curr Clin Pharmacol* 2010; 5: 96-114.
- Van Deun A, Salim MA, Das AP, Bastian I, Portaels F. Results of a Standardised Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis in Bangladesh. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 560-7.
- Prasad R. Multidrug and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis Management: Evidences and Controversies. *Lung India* 2012; 29: 154-9.
- Disponible en: www.doctorswithoutborders.org/publications/reports/2011/Report_Summary_DR-TB_Drugs_Under_the_Microscope.pdf (May 26, 2011).
- K. C. and Yew Chang WW. Management of Difficult Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Update 2012. *Official Journal of the Asian Pacific Society of Respirology* 2012; 18: 8-21.
- Iseman MD, Madsen L, Goble M, Pomerantz M. Surgical Intervention in the Treatment of Pulmonary Disease Caused by Drug-Resistant Mycobacterium Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 623-5.
- Moodley P, Shah NS, Tayob N, Connolly C, Zetola N, Gandhi N, Friedland G, Sturm AW. Spread of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in KwaZulu-Natal Province, South Africa. *PLoS One* 2011; 6: e17513.
- Disponible en: whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_HTM_TB_2008.403_eng.pdf
- Disponible en: www.who.int/tb/challenges/mdr/xdr/en/index.html
- Munsiff SS, Bassoff T, Nivin B, Li J, Sharma A, Bifani P, Mathema B, Driscoll J, Kreiswirth BN. Molecular Epidemiology of Multidrug-Resistant Tuberculosis, New York City, 1995-1997. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 1230-8.
- Nitta AT, Knowles LS, Kim J, Lehnkering EL, Borenstein LA, Davidson PT, Harvey SM, et al. Limited Transmission of Multidrug-Resistant Tuberculosis Despite a High Proportion of Infectious Cases in Los Angeles County, California. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 812-7.
- Payen M. Clinical Use of the Meropenem-Clavulanate Combination for Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 1-4.
- Tasneen R. Novel Tmc207-Containing Regimens Have Sterilizing Activity in Murine Tuberculosis. *ICAAC* 2011.
- Dauby N, Muylle I, Mouchet F, Sergysels R, Payen MC. Meropenem/Clavulanate and Linezolid Treatment for Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 812-3.
- Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Alffenaar J, Anger H, Caminero J, Castiglia P, et al. Efficacy, Safety and Tolerability of Linezolid Containing Regimens in Treating Mdr-Tb and Xdr-Tb: Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Respir J* 2012.
- Alffenaar JW, van Altena R, Harmelink IM, Filguera P, Moleenaar E, Wessels AM, van Soolingen D, Kosterink JG, Uges DR, van der Werf TS. Comparison of the Pharmacokinetics of Two Dosage Regimens of Linezolid in Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis Patients. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 559-65.
- Abbate E, Vescovo M, Natiello M, Cufre M, Garcia A, Gonzalez Montaner P, Ambroggi M, et al. Successful Alternative Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Argentina with a Combination of Linezolid, Moxifloxacin and Thioridazine. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 473-7.
- Udwadia ZF, Amale RA, Ajbani KK, Rodrigues C. Totally Drug-Resistant Tuberculosis in India. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 579-81.
- Hoyal CR, Giron-Calle J, Forman HJ. The Alveolar Macrophage as a Model of Calcium Signaling in Oxidative Stress. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 1998; 1: 117-34.
- Rodrigues L, Machado D, Couto I, Amaral L, Viveiros M. Contribution of Efflux Activity to Isoniazid Resistance in the Mycobacterium Tuberculosis Complex. *Infect Genet Evol* 2012; 12: 695-700.
- Viveiros M, Portugal I, Bettencourt R, Victor TC, Jordaan AM, Leandro C, Ordway D, Amaral L, Isoniazid-Induced Transient High-Level Resistance in Mycobacterium Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2804-10.
- Dutta N. New Patentable Use of an Old Neuroleptic Compound Thioridazine to Combat Tuberculosis. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2011; 6: 128-38.

36. Machado D, Couto I, Perdigao J, Rodrigues L, Portugal I, Baptista P, Veigas B, et al. Contribution of Efflux to the Emergence of Isoniazid and Multidrug Resistance in Mycobacterium Tuberculosis. *PLoS One* 2012; 7: e34538.
37. Wallis RS, Jakubiec W, Mitton-Fry M, Ladutko L, Campbell S, Paige D, Silvia A, Miller PF. Rapid Evaluation in Whole Blood Culture of Regimens for Xdr-Tb Containing Pnu-100480 (Sutemizolid), Tmc207, Pa-824, Sq109, and Pyrazinamide. *PLoS One* 2012; 7: e30479.
38. Shakya N. Chemotherapeutic Strategies and Targets Against Tb. *In Tech Publisher* 2012; 33-92.
39. Horita Y, Takii T, Yagi T, Ogawa K, Fujiwara N, Inagaki E, Kremer L, et al. Antitubercular Activity of Disulfiram, an Antialcoholism Drug, against Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Mycobacterium Tuberculosis Isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4140-5.
40. Kaneko T, Cooper C, Mdluli K. Challenges and Opportunities in Developing Novel Drugs for Tb. *Future Med Chem* 2011; 3: 1373-400.
41. Shaw KJ, Barbachyn MR. The Oxazolidinones: Past, Present, and Future. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1241: 48-70.
42. Cholo MC, Steel HC, Fourie PB, Germishuizen WA, Anderson R. Clofazimine: Current Status and Future Prospects. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 290-8.
43. Maresca A. Dithio-Carbamates Strongly Inhibit Beta-Class Carbonic Anhydrases from Mycobacterium Tuberculosis. *Enzyme Inhib Med Chem* 2011.
44. Disponible en: www.who.int/tb/challenges/mdr/drs_maps_feb_2011.pdf
45. Babu GR, Laxminarayan R. The Unsurprising Story of Mdr-Tb Resistance in India. *Tuberculosis (Edinb)* 2012; 92: 301-06.

Reimpresos:

Mario Alberto Flores-Valdez

Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Av. Normalistas, Núm. 800

Col. Colinas de la Normal

44270, Guadalajara, Jal.

Correo electrónico: floresv@ciatej.net.mx,

floresvz91@gmail.com

Recibido el 1 de noviembre 2012.

Aceptado 15 de febrero 2013.